

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

STOMATOLOŠKI FAKULTET

Ana Kukučka

# **ORALNE REAKCIJE NA LIJEKOVE**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, srpanj 2016.

Rad je ostvaren na Zavodu za oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Mentor: izv. prof. dr. sc. Vanja Vučićević Boras, dr. dent. med., specijalist oralne patologije, Zavod za oralnu medicinu, Stomatološki fakultet u Zagrebu

Lektor hrvatskog jezika:      Mirna Grubanović, prof. hrvatskog jezika i književnosti  
  
Naselje Andrije Hebranga 4/18, 35 000 Slavonski Brod  
  
098 814 950

Lektor engleskog jezika:      Martina Matijašević, magistra engleskog jezika i  
  
književnosti  
  
Ulica hrv. branitelja 316, 35 235 Stari Slatinik  
  
091 593 5132

Rad sadrži:    24 stranica

15 slika

1 CD

*Zahvaljujem svojoj mentorici prof.dr. sc. Vanji Vučićević Boras na susretljivosti, prenesenom znanju i korisnim savjetima koji su mi pomogli u izradi ovog rada.*

*Velika hvala obitelji, a osobito mami, koja mi je tijekom studiranja pružila ljubav, razumijevanje i vjeru u moj uspjeh.*

*Hvala voljenom koji je bio uvijek uz mene, svim prijateljima i kolegama, koji su bili prisutni u teškim trenucima i koji su učinili da vrijeme studija smatram jednim od najljepših dijelova života.*

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
<b>2. SVRHA RADA .....</b>	<b>3</b>
<b>3. MATERIJALI I METODE.....</b>	<b>4</b>
<b>4. RASPRAVA.....</b>	<b>5</b>
4.1. Kserostomija.....	7
4.2. Hipersalivacija.....	8
4.3. Simptom "gorućih usta" .....	8
4.4. Oralne ulceracije.....	9
4.5. Promjene okusa .....	10
4.6. Angioedem.....	11
4.7. Hiperplazija gingive .....	12
4.8. Multiformni eritem .....	13
4.9. Lihenoidna reakcija .....	14
4.10. Lijekovima izazvan pemfigus .....	15
4.11. Fiksna erupcija.....	15
4.12. Pigmentacija sluznice.....	16
4.13. Mukozitis.....	17
4.14. Infekcije kandidom.....	18
<b>5. ZAKLJUČAK .....</b>	<b>19</b>
<b>6. SAŽETAK.....</b>	<b>20</b>

<b>7. SUMMARY .....</b>	<b>21</b>
<b>8. LITERATURA .....</b>	<b>22</b>
<b>9. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>24</b>

## 1. UVOD

Sve veća upotreba lijekova i pomicanje starosne granice života zahvaljujući lijekovima, povećava sklonost nastanku neželjenih učinaka lijekova (1). Svjetska Zdravstvena Organizacija definira nuspojavu kao svaku štetnu reakciju na lijek koji je dan u uobičajenim dozama i prihvaćenoj indikaciji. Lijekovi uz povoljan terapijski učinak mogu razviti i nepoželjna djelovanja ili nuspojave, od blagih do onih koje mogu ugroziti život pacijenta (2, 3). Nuspojave na lijekove se mogu manifestirati na različitim dijelovima tijela. Terapija bez rizika od nastanka nuspojava ne postoji (4).

Nuspojave se pojavljuju u svim dobnim skupinama iako su učestalije kod starijih i onih koji uzimaju više različitih lijekova istodobno. Kod starijih osoba jedan od razloga je terapijska polipragmazija, uzimanje većeg broja lijekova istovremeno, a da se pri tome ne vodi računa o osobitostima organizma, dobi ili se bolesnik ne pridržava preporuka liječenja (5). Učestalost nepoželjnih učinaka varira, jer na njih može utjecati niz faktora koji su vezani za pacijenta (dob, spol, genetika, prisutnost drugih bolesti) do onih na koje utječe sam lijek (njegovo svojstvo, izbor, upotreba, interakcije). Razlog može biti netolerancija na lijek. U tih osoba se reakcija pojavljuje i u malim dozama. Idiosinkrazija je genetički određena kvalitativno nenormalna reakcija na lijek zbog metaboličkih poremećaja ili nedostatka enzima. Alergija na lijek je imunološki posredovana reakcija koju karakterizira specifičnost i rekurentnost kod uzimanja istog lijeka, te sklonost razvoju pseudoalergijske reakcije koja je klinički nalik pravoj alergijskoj reakciji, ali bez imunološke specifičnosti.

Način na koji će se reakcija na lijek ispoljiti je nepredvidiva jer ovisi o više faktora (3, 6).

Reakcija na lijek se može pojaviti neposredno nakon uzimanja lijeka ili nakon dužeg korištenja, što otežava dijagnostiku povezanosti nuspojave sa lijekom. Tu je od velike pomoći detaljna anamneza (7).

## **2. SVRHA RADA**

Svrha ovog rada je skrenuti pažnju na nuspojave lijekova u usnoj šupljini koje nisu tako rijetke.



### **3. MATERIJALI I METODE**

Pretražen je Pubmed u zadnjih 5 godina te su ustanovljeni slijedeći tipovi reakcija.

#### 4. RASPRAVA

Veliki broj lijekova koji se propisuju za liječenje sustavnih bolesti izazivaju raznolika oštećenja i promjene na sluznici usne šupljine. Oralne lezije mogu biti prvi simptom reakcije na lijek, a usna šupljina prvo mjesto njihova pojavljivanja. Stoga ih doktor dentalne medicine može prvi prepoznati te upozoriti pacijenta i liječnika koji je propisao lijek na neželjenu reakciju (7).

Svaki lijek može dovesti do nuspojava čak i kada je korišten u standardnim dozama. Nuspojave se mogu manifestirati na različitim dijelovima tijela i organima. U usnoj šupljini može biti pogođen svaki dio sluznice, bilo da su lijekovi korišteni sistemski ili lokalno. Sluznica usne šupljine može biti jedino zahvaćeno mjesto ili su promjene u ustima dio generalizirane reakcije na lijek. Promjene mogu nastati nakon neposrednog uzimanja lijeka ili nakon više godina kontinuiranog korištenja (2, 3, 7).

Kod dijagnosticiranja nuspojave u usnoj šupljini, iskusni kliničar će doći do dijagnoze na temelju medicinske anamneze i kliničkog nalaza. Međutim, jedini objektivni dokaz o štetnosti lijeka je "ponovni pokušaj", tj. ponovna izloženost lijeku nakon prestanka njegova uzimanja. To nosi veliki rizik za nastanak anafilaktičke reakcije, te se izvodi u kontroliranim bolničkim uvjetima. Zamjenom lijeka drugim lijekom istog djelovanja može doći do povlačenja nuspojava, te se tako identificira lijek kao uzročnik nuspojave. Prije nekoliko godina su se koristili radioalergosorbentni test, test bazofilne degranulacije, te test blastične transformacije limfocita. Zbog velikog broja lažno pozitivnih i negativnih rezultata ne smatraju se točnima i danas se ne koriste rutinski.

U slučajevima kada pacijent uzima više lijekova istodobno teško je razlučiti koji je lijek uzročnik nuspojave. Tada treba ukloniti lijek za koji se zna da najčešće može uzrokovati nuspojave (jer svaki lijek može). Terapija se bazira na neposrednom isključivanju lijeka i liječenju nastalih promjena na temelju propisivanja lokalnih ili sistemskih kortikosteroida (7, 10) .

Važno je napomenuti da neki čajevi (poput kadulje-*Calendula officinalis*), biljni proizvodi (*Tinctura adstringens*) i antiseptičke otopine mogu dovesti do oštećenja sluznice. U Hrvatskoj je vrlo popularan propolis koji se koristi za različita oralna stanja i bolesti. Međutim, vrlo česta upotreba može dovesti do neželjenih učinaka u usnoj šupljini, koji uglavnom nastaju zbog alkohola koji se nalazi u tim pripravcima. Propolis kao smola se topi samo u alkoholnim otopinama. Drugi česti domaći pripravak za oralnu primjenu kao antiseptik je rakija, koja također dovodi do oštećenja sluznice (7).



Slika 1. Eroziije sluznice nakon  
*Tinctura adstringens*. Preuzeto: (7)



Slika 2. Ozljeda sluznice nakon ispiranja s  
rakijom, koloidnim srebrom i kaduljom.

Preuzeto: (7)

Oralne reakcije na lijekove karakterizira raznovrsnost kliničkih lezija i simptoma, te ih je stoga teško prepoznati. Nuspojave sistemskih lijekova su brojne, ali najčešće su kserostomija, promjene okusa, simptomi pekućih usta, oralne ulceracije, multiformni eritem, hiperplazija gingive, lihenoidna reakcija, pemfigus, angioedem, fiksna erupcija, kontaktna alergija (7, 8).

#### **4.1. Kserostomija**

Kserostomija ili suhoća usta je klinička manifestacija disfunkcije žlijezda slinovnica, sama po sebi nije bolest, nego simptom. Općenito je povezana s parasimpatolitičkom aktivnošću, najčešće s antimuskarinskim učinkom lijekova. Antikolinergička aktivnost se može pojaviti na razini središnjeg živčanog sustava, na parasimpatičkim ganglijima, te na parasimpatičkim i simpatičkim efektornim vezama. Ostali mehanizmi su vazokonstrikcija u slinovnicama, promjena u ravnoteži tekućine ili elektrolita. Poznato je više od 500 lijekova koji mogu uzrokovati hipofunkciju žlijezda slinovnica i kserostomiju. Tu pripadaju antihipertenzivi, antikolinergici, antidepresivi (agonisti serotonina ili noradrenalina), antihistaminici, antipsihotici (fenotiazin), benzodiazepini, hipnotici, opoidi, amfetamini, bronhodilatatori, citokini, citotoksični lijekovi, antagonisiti  $H_2$  receptora, inhibitori protonske pumpe, retinoidi, mišićni relaksansi, supresori apetita, lijekovi protiv glavobolje i dr. Također kod uzimanje više lijekova istovremeno njihov sinergistički učinak može pojačati osjećaj suhoće sluznice. Tipično je da se simptom povuče nakon prestanka upotrebe ovih lijekova, jer oni ne dovode do uništenja žljezdanog tkiva. Kserostomija se često nalazi u osoba koje su liječene kemo i radioterapijom.

Kemoterapeutici dovode do dilatacije duktusa i degeneracije acinusa žlijezda slinovnica (7, 8, 9, 10).

#### **4.2. Hipersalivacija**

Ptijalizam je uobičajeni naziv za povećano lučenje sline. Može biti popratna fiziološka pojava, ali i simptom oralnih i sistemnih bolesti. Najčešće ostaje nejasne etiopatogeneze. Ako je ptijalizam izražen, slina curi izvan kutova usana, macerira kožu na kojoj se pojavljuje crvenilo, fisure i sekundarna infekcija. Velik broj lijekova, koji se zovu sijalozi, dovodi do povećanog lučenja sline, kao što su jodidi i bromidi (ekspektoransi), amonijev bikarbonat, etilklorid, alprazolam, amiodaron, buprenofrin, klonazepam, etionamid, gentamicin, haloperidol, jodidi, kanamicin, ketamicin, L-dopa, digitalis i drugi. Ti lijekovi uglavnom djeluju podražujući centre za salivaciju u središnjem živčanom sustavu (10).

#### **4.3. Simptom "gorućih usta"**

Reakcije na lijekove se mogu pojaviti u obliku simptoma pečenja sluznice usne šupljine, bez vidljivih kliničkih promjena. Najčešća lokalizacija je jezik. Simptomi najčešće nastaju u tijeku terapije inhibitorima konverzije angiotenzina kao što su enalapril, kaptopril, lizinopril i dr. Mehanizam nastanka je nepoznat. Simptomi se mogu javiti nekoliko dana nakon uzimanja lijeka, ali isto tako i nakon nekoliko godina. Kada se lijek zamjeni s drugim lijekom, simptomi nestaju tijekom dva tjedna (7, 8, 10).

#### 4.4. Oralne ulceracije

Ponekad je teško dijagnosticirati što je pravi uzrok oralnim ulceracijama, posebno kod imunodeficijentnih pacijenata i onih koji uzimaju puno lijekova. Ulceracije mogu biti uzrokovane: 1) traumom, 2) mikrobima (bakterije, virusi, gljive), 3) autoimunim bolestima (kao što su recidivirajuće afte), 4) sistemnim bolestima (gastrointestinalne poput Crohnove bolesti i hematopoetskih kao što je neutropenija), 5) vezikulo-buloznim bolestima (pemfigus i pemfigoid), 6) malignim promjenama, 7) bulimijom, 8) nuspojavama na lijekove i dr. Etiopatogeneza nastanka ulceracija zbog lijekova nije razjašnjena u potpunosti. Zna se da nesteroidni protuupalni lijekovi i beta blokatori mogu dovesti do nastanka oralnih ulceracija. U literaturi je opisano kako beta blokatori poput kaptoprila, alendronata, nikorandila, ali i inhibitori proteaza i sulfonamidi mogu dovesti do nastanka promjena. Dalje, tu se nalazi natrij lauril sulfat, koji je sastojak većine zubnih pasta. Ulceracije mogu nastati kao nuspojava imunosupresivne terapije. Naime, imunosupresivi mogu dovesti do aktiviranja infekcije herpes virusima ili nekim drugim poput citomegalovirusa koji se manifestiraju kao ulceracije. Lijekovi poput fenilbutazona, dovode do agranulocitoze, pa samim time i do nastanka ulceracija (7, 8, 11, 17).



*Slika 3. Ulceracija nakon uzimanja ginka. Preuzeto: (7)*

#### **4.5. Promjene okusa**

Mnogi lijekovi uzrokuju promjene okusne osjetljivosti. Mehanizmi nisu još potpuno razjašnjeni. Poremećaj može nastati za vrijeme uzimanja lijeka oralnim putem i naknadno prigodom njegova izlučivanja u usnu šupljinu putem sline. Promjena se može očitovati u potpunom izostanku osjeta okusa (ageuzija), smanjenoj percepciji različitih okusa (hipogeuzija) ili promjeni okusa (dizgeuzija). Brojni su lijekovi koji dovode do poremećaja okusa, a najčešći su inhibitori konverzije angiotenzina (ACE inhibitori), lijekovi za liječenje bolesti štitnjače, beta laktamski antibiotici, bigvanidi, klorheksidin, opijati, inhibitori proteaze i dr. Promjene okusa mogu nastati nekoliko mjeseci nakon početka uzimanja lijeka, a mogu trajati i do dvije godine nakon prestanka uzimanja lijeka (10, 12, 13).

#### **4.6. Angioedem**

Angioedem je hipersenzitivna reakcija karakterizirana nakupljanjem tekućine u tkivu lica. Rezultira djelomičnim ili generaliziranim otjecanjem dijelova oralne sluznice gdje postoji rahlo vezivno tkivo, a to su usnice, obrazna sluznica, jezik, podjezični prostor i meko nepce. Jaku oteklinu prati upala. Promjene nastaju unutar 12 sati nakon uzimanja lijeka, nastupaju naglo i vrlo su alarmantne. Može nastati nakon uzimanja lijekova kao što su ACE inhibitori (kaptopril, enapril), analgetici (aspirin, ibuprofen, indometacin), antibiotici (penicilin, derivati penicilina, klindamicin, cefalosporin, streptomycin). Rana reakcija preosjetljivosti na beta laktamske antibiotike je najčešći mehanizam nastanka angioedema, posredovana je IgE protutijelima. Nuspojava na nesteroidne protu-upalne lijekove i aspirin nije alergijska reakcija, nego zbog inhibiranja cikloksigenaze dolazi do povećanog oslobađanja leukotrijena. Kod korištenja ACE inhibitora dolazi do nakupljanja bradikininu u tkivu (7, 10, 11).



#### 4.7. Hiperplazija gingive

Dobro poznata je činjenica da lijekovi kao što su antihipertenzivi (blokatori kalcijevih kanala), antikonvulzivi i ciklosporini dovode do hiperplazije gingive, koja najčešće nastaje nekoliko mjeseci nakon uzimanja lijekova. Loša oralna higijena i plak pogoduju pogoršanju hiperplazije, pa se u ovih pacijenata preporuča češća kontrola kod stomatologa. Rjeđe su opisani slučajevi nastanka hiperplazije gingive nakon uzimanja oralnih kontraceptiva, eritromicina, natrij valproata, fenobarbitona i litija (7, 14).



*Slika 4.*



*Slika 5.*

*Slike 4. i 5. Hiperplazija gingive uzrokovana lijekom. Preuzeto: (7)*

#### 4.8. Multiformni eritem

Multiformni eritem je mukokutani poremećaj koji zahvaća sluznice i kožu. Bolest karakterizira polimorfizam lezija, edem i eritem, erozivno-ulcerozne promjene sluznice i hemoragične kruste na usnicama. Osim na navedenim lokalizacijama, promjene se mogu pojaviti i na nazofaringealnoj sluznici i konjunktivama. Smatra se da je bolest posljedica alergijskih zbivanja koja su potaknuta virusima, bakterijama, lijekovima, fokalnim infekcijama, tumorima i fizikalnim utjecajima. Lijekovi koji dovode do promjena su nesteroidni protu-upalni analgetici, sulfonamidi, cefalosporini, tetraciklin, estrogeni i barbiturati (10, 11, 15).



*Slika 6.*



*Slika 7.*



*Slika 8.*



*Slika 9.*

*Slike 6., 7., 8. i 9. Multiformni eritem uslijed antibiotika. Preuzeto: (7)*

#### 4.9. Lihenoidna reakcija

Nastanak lihenoidne reakcije u usnoj šupljini na lijekove ima varijabilan period latencije koji može trajati od nekoliko tjedana do nekoliko godina od početka uzimanja lijeka. Vjerojatno nastanak lihenoidne reakcije ovisi o mnogim faktorima poput tipa lijeka, doze, prijašnje ekspozicije lijeku. Danas se smatra da nesteroidni protu-upalni analgetici najčešće dovode do nastanke promjena. Isto tako je poznato kako fenotijazini, suflnamidi, tijazidni diuretici, antibiotici, antimalarici, zlato, antifungici, antiretroviralni lijekovi također mogu dovesti do pojave lihenoidne reakcije. Mehanizam po kojem nastupaju ovakve promjene nije u potpunosti poznat. Histopatološki nalaz nije specifičan. Najpouzdaniji dokaz je nestanak lihenoidne reakcije nakon prestanka korištenja lijeka i povratak lezija nakon ponovnog uzimanja lijeka. No, to je teško izvodljivo zbog opasnosti od pojave anafilaktičke reakcije. Kliničko prepoznavanje lihenoidne reakcije se temelji na subjektivnim kriterijima, pri čemu postoji određena sklonost unilateralnom pojavljivanju lezija (7, 8, 10).



*Slika 10. Lihenoidna reakcija na alendronat. Preuzeto: (7)*

#### **4.10. Lijekovima izazvan pemfigus**

Kliničke karakteristike pemfigusa uzrokovanog lijekom nalikuju na pemfigus vulgaris ili foliaceus s različitim postotkom cirkulirajućih antitijela na epitelne komponente i očekivane antigene. Najčešće se promjene u obliku bula nalaze na obraznoj sluznici i okluzalnoj liniji koja je najizloženija traumi. Bule pucaju, ostaju ulceracije i erozije. Prisutna je bol. Lijekovi koji dovode do nastanka pemfigusa su nesteroidni protu-upalni lijekovi, inhibitori konverzije angiotenzina, salicilna kiselina, penicilamini i lijekovi koji imaju tiolne skupine (6, 7).

#### **4.11. Fiksna erupcija**

Fiksna erupcija se razvija već nakon 24 sata po uzimanju lijeka. Očituje se najčešće solitarnom, dobro ograničenom, erozivno-ulceroznom lezijom s debelom bijelom pseudomembranom koja se može pojavljivati bilo gdje na sluznici usne šupljine. Lezije možemo očekivati na sluznici tvrdog nepca, dorzumu jezika ili na usnicama. Pojavljuju se uvijek na istom mjestu i nakon ponovnog kontakta s alergenom. Najčešći uzročnici su lijekovi iz skupine sulfonamida, barbiturati, zlatne soli, indometacin, lidokain, penicilamin i nesteroidni protu-upalni lijekovi. Prekid uzimanja lijeka dovodi do povlačenja promjene (7, 10).

#### **4.12. Pigmentacije sluznice**

Promjena boje sluznice može nastati pri lokalnoj aplikaciji lijeka ili nakon sustavne apsorpcije. Promjene se najčešće vide na marginalnoj gingivi. Poznata su obojenja sluznice pri uzimanju bizmuta (plavo, zeleno i crno), bakra (zeleno), broma, zlata, željeza, mangana, olova i srebra (sivo i plavo). Lijekovi koji dovode do promjena su analgetici, antihipertenzivi, antimalarici, antiretroviralni, prihotropni lijekovi, oralni kontraceptivi i antibiotici. Minociklin, derivat tetraciklina, se koristi u liječenju akni, te kod nekih bolesnika koji ga dulje vrijeme uzimaju dovodi do melanoze sluznice usne šupljine u vidu sivih, crnih ili smeđih makula distribuiranih uglavnom na tvrdom nepcu (7).

#### 4.13. Mukozitis

Citotoksični lijekovi koji se primjenjuju u sklopu različitih kemoterapijskih postupaka liječenja mogu izazvati mukozitis i ulceracije. To su metotreksat, 5-fluorouracil, doksirubicin, melfalan, merkaptopurin ili bleomicin. Promjene se očituju nekoliko dana od početka kemoterapije kao ulcerozna upala sluznice usne šupljine koja dovodi do poremećene funkcije usne šupljine, a time i do sklonosti infekcijama. Rani klinički znak mukozitisa je zamućeni, bjelkasti izgled sluznice, a kasnije nastaju ulceracije prekrivene fibrinskim pseudomembranama koje se mogu sekundarno inficirati. Ulceracije izazivaju jaku bol, ukoliko ne prolazi pod primjenom opioidnih analgetika, a uslijed nemogućnosti jedenja i ostalih funkcija ponekad dovodi do prekida kemoterapije (7, 16).



*Slika 11.*



*Slika 12.*



*Slika 13.*

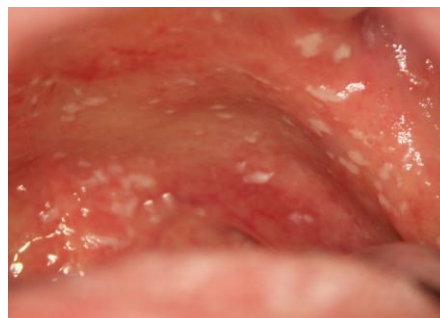
*Slike 11., 12. i 13. Mukozitis. Preuzeto: (7)*

#### 4.14. Infekcija kandidom

Kandida je prisutna kao oralni komenzal u 50-70% populacije. Infekcija nastaje kod sistemnih poremećaja, imunoloških, posebno imunodeficijentnih stanja. Kandidijazi pogoduje uzimanje lijekova kao što su antibiotici, kortikosteroidi, citotoksični lijekovi i drugi imunosupresivi. Također lijekovi koji dovode do nastanka kserostomije pogoduju nastanku kandidijaze (atrofične ili pseudomembranozne) ( 7, 10, 11).



*Slika 14. Atrofična kandidijaza uslijed antibiotika. Preuzeto: (7)*



*Slika 15. Pseudomembranozna kandidijaza uslijed bronhodilatatora. Preuzeto: (7)*

## **5. ZAKLJUČAK**

Uvijek treba imati na umu činjenicu da je svaki lijek potencijalno štetan. Lijek uz svoj povoljan terapijski učinak može razviti i nepoželjno djelovanje. Klinička očitovanja neželjenih reakcija na lijekove na oralnoj sluznici su brojna, a još je veći broj lijekova koji uzrokuju te promjene. Zato je uvijek neophodna detaljna anamneza o lijekovima koje bolesnik uzima, te poznavanje njihovih mogućih interakcija i nuspojava. Liječenje promjena u usnoj šupljini temelji se na detaljnoj anamnezi i uključuje uklanjanje uzročnog agensa/lijeka te lokalnu simptomatsku, protu-upalnu i antialergijsku terapiju. Svaku pojavu neželjene reakcije na lijek i njenu kliničku sliku je potrebno zabilježiti i prijaviti nadležnoj agenciji.



## 6. SAŽETAK

Svaki lijek, osim poželjnog učinka, ima i negativne. Nuspojave na lijek se mogu pojaviti i kada je lijek korišten u standardnim dozama i oblicima primjene. Reakcija na lijek se može dogoditi odmah nakon primjene lijeka ili nakon nekoliko godina korištenja. Nuspojave na lijekove se mogu manifestirati na različitim dijelovima tijela i organima. U usnoj šupljini može biti pogođen svaki dio sluznice, bilo da su lijekovi korišteni sistemski ili lokalno. Oralne reakcije na lijekove karakterizira raznovrsnost kliničkih lezija i simptoma, te ih je stoga teško prepoznati. Nuspojave sistemskih lijekova su brojne, ali najčešće su kserostomija, promjene okusa, simptomi "gorućih" usta, oralne ulceracije, multififormni eritem, hiperplazija gingive, lihenoidna reakcija, pemfigus, angioedem, fiksna erupcija, kontaktna alergija. Stomatolog treba dobro poznavati farmakološko djelovanje, terapijsku primjenu nuspojave svakog lijeka, kao i terapiju eventualnih nepoželjnih reakcija. Liječenje nuspojava se temelji na uklanjanju lijeka koji je doveo do reakcije i na terapiji oralnih promjena, najčešće primjenom lokalnih ili sistemskih kortikosteroida.

## **7. SUMMARY**

Every drug, apart from the desired effect might have an unwanted side-effect. Side effects of the drugs may occur if the drug is used in standard doses and forms of application. Drug reactions can occur immediately after the administration of the drug or after a few years of use. Adverse reactions to drugs can manifest in different parts of the body. In the oral cavity, every part of the oral mucosa can be affected which may be a result of medications taken either locally or systemically. Oral drug reactions are characterized by a variety of clinical symptoms and lesions and therefore are not easy to recognize. Adverse effects of systemic medications might be numerous, but frequently noted are xerostomia, taste disturbances, burning mouth symptoms, oral ulcerations, erythema multiforme, gingival hyperplasia, lichenoid reaction, pemphigus, fixed drug eruption, angioedema, contact allergy. Dentists must be aware of pharmacologic actions, therapeutic use and adverse effects of each drug, knowing how to control the consequences of drug therapy. Therapy is based on the immediate exclusion of the offended drug and treatment of oral lesions, most commonly by use of local or systemic corticosteroids.

## 8. LITERATURA

1. Cekić-Ambrašin A, Krčelić-Bilić V, Rošin-Grget K. Alergijske reakcije oralne sluznice na medikamente. *Acta Stom Croat.* 1987. Vol. 21. Br. 4
2. Linčir I, Rošin-Grget K. Neželjeni učinak fluora-dentalna fluoroza. *Acta Stomatol Croat.* 1992; 26: 47-53.
3. Linčir I. Nepoželjna djelovanja lijekova koji se kortiste u stomatološkoj praksi (I). *Acta Stomatol Croat.* 1987; 21: 65-70.
4. Ahmetović A, Macan D, Rukavina K, Francetić I, Sušić M. Vodič kroz lijekove i nuspojave u usnoj šupljini. *Acta Stomatol Croat.* 1994; 27: 293-298
5. Vrhovac B i sur. Farmakoterapijski priručnik. Četvrto izdanje, Medicinska naklada, Zagreb, 2003
6. Mravak-Stipetić M. Nuspojave lijekova koje se pojavljuju u ustima. *Medix*, 2003; 9 (48): 126-128
7. Vučićević Boras V, Andabak-Rogulj A, Brailo V, Vidović Juras D, Gabrić D, Kraljević-Šimunković S, Vrdoljak DV. Adverse drug reactions in the oral cavity. *Acta Clin Croat.* 2015; 54:208-215
8. Scully C, Bagon JV. Adverse drug reactions in the orofacial region. *Crit Rev Oral Bio Med* 2004; 15 (4): 221-239

9. Scully C. Drug effects on salivary glands; dry mouth. *Oral Dis* 2003; 9: 165-76.
10. Cekić-Ambrašin A. Oralna medicina. Zagreb: Školska knjiga, 2005. 169-171; 251-255; 280-305
11. Greenberg MS, Glick M. Burketova oralna medicina: dijagnoza i liječenje. Zagreb: Medicinska naklada. 1st ed. 2006.
12. Henkin RI. Drug-induced taste and smell disorders. Incidence, mechanisms and management related primarily to treatment of sensory receptor dysfunction. *Drug Safety*. 1994; 11: 318-327
13. Ackerman BH, Kasbekar N. Disturbances of taste and smell induced by drugs. *Pharmacotherapy*. 1997; 17:482-496
14. Herbert F. Wolf, Edith M. Rateitschak-Pluess, Klaus H. Rateitschak  
Parodontologija. Stomatološki atlas; 3. prerađeno i prošireno izdanje.  
Naklada Slap. Zagreb, 2009; 121-124
15. Vanja Vučićević-Boras. Priručnik oralnih bolesti: od dijagnoze do terapije.  
Medicinska naklada. Zagreb, 2005; 126-130
16. Brailo V. Oralne komplikacije zračenja glave i vrata. *Hrvatski Stomatološki vijesnik*. 2006; (2): 12-7
17. Vučićević Boras V , Židovec-Lepej S , Marinović B , Seiwert S, Škrinjar I ,  
Pulanić D, Vidović Juras D. Drug-induced oral ulceration: case report. *Acta Clin Croat* 2016; 55: 1-4.

## **9. ŽIVOTOPIS**

Ana Kukučka rođena je 28. ožujka 1989. godine u Vukovaru. Osnovnu školu i Opću gimnaziju završila je u Iloku. Maturirala je s odličnim uspjehom 2008. godine, nakon čega iste godine upisuje studij dentalne medicine na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Za vrijeme studija bila je uključena u više studentskih aktivnosti te je sudjelovala na nekoliko kongresa. Aktivno se služi engleskim i pasivno njemačkim jezikom.